

# MORBILIDAD Y MORTALIDAD EN LA APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

*J. Terán Santos, M. González Martínez, M.L. Alonso Álvarez*

Los datos epidemiológicos han situado en los últimos años al síndrome de apneas hipopneas durante el sueño (SAHS) como un proceso nosológico de primera importancia en atención a su prevalencia, a sus consecuencias sobre la salud y por su relación con otras alteraciones y enfermedades. El tratamiento con un sistema de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) sigue siendo, en la actualidad, el de elección. Desde hace años son millones las personas en todo el mundo las que se benefician de su uso. En la literatura médica existe una importante controversia en cuanto a la asociación causal de esta enfermedad con procesos tan frecuentes y tan relacionados con la morbi-mortalidad en las sociedades occidentales como la hipertensión arterial, los accidentes cerebrovasculares, el infarto agudo de miocardio, la cardiopatía isquémica, los accidentes de tráfico y, en último término, la calidad de vida.

Los datos epidemiológicos sustentan una fuerte asociación del SAHS con estos procesos. Sin embargo, la relación de causalidad será en los próximos años el objetivo fundamental de los trabajos de investigación que se centren en este tema. En esta revisión se repasa, de forma crítica, el resultado actual de la tarea investigadora realizada en este campo en los últimos años y se intentan definir a los que, en opinión de los autores, serán los próximos escenarios de investigación en el SAHS.

## INTRODUCCIÓN

En el síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño (SAHS) uno se enfrenta con una enfermedad crónica, prevalente, de curso evolutivo incierto, con un gran espectro de

gravedad y en la que influyen, sino condicionan directamente, situaciones prácticamente epidémicas en la sociedad occidental, sobre todo el exceso de peso. Todo estos factores hablan de la magnitud que debe tener esta enfermedad en la morbi-mortalidad que lleva asociada. Más aún, si la mayoría de los estudios que tratan de aportar datos sobre la relación entre el SAHS y sus consecuencias sobre la salud se ha efectuado sobre grupos con un índice de apnea-hipopnea (IAH) elevado, queda por definir las consecuencias derivadas de un SAHS en el que el IAH sea leve o moderado, cuya prevalencia es particularmente alta. De igual manera, está por determinar el significado clínico de la presencia de apneas e hipopneas durante el sueño en individuos sin síntomas diurnos y su significado para la salud pública. En los siguientes apartados se revisan las evidencias científicas que asocian el SAHS con la calidad de vida, el riesgo cardiovascular, los accidentes de tráfico, la enfermedad cerebrovascular y la mortalidad.

## SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DEL SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DURANTE EL SUEÑO

Las características epidemiológicas del SAHS han sido motivo de múltiples estudios, que han permitido conocer con bastante precisión la situación en la que este problema se encuentra en la actualidad. Existen artículos de revisión acerca de la prevalencia del SAHS, que han evaluado diversos estudios con diseños y mediciones similares. De este modo, Davies y Stradling<sup>(1)</sup>, en el año 1996, con anterioridad a trabajos como los de Bixler et al.<sup>(3,4)</sup>

y Durán et al.<sup>(5)</sup>, analizaron 12 estudios efectuados en poblaciones occidentales y estimaron que del 1 al 5% de los hombres adultos padecía un SAHS. Estudios clásicos, como los de Wisconsin<sup>(2)</sup>, Pensilvania<sup>(3,4)</sup> y España<sup>(5)</sup>, todos los cuales emplearon una metodología similar, con parecidos métodos de medida y de definición de eventos, han mostrado unos resultados que varían entre el 2% para las mujeres y el 4% para los varones en el trabajo de Young et al.<sup>(2)</sup>, el 1,2% para las mujeres y el 3,3% para los varones en la cohorte de Pensilvania<sup>(3)</sup> y el 3% para las mujeres y el 3,5% para los hombres en el estudio de Vitoria<sup>(5)</sup>. Todos estos porcentajes se refieren a pacientes con un IAH mayor de 5-10 y con síntomas diurnos, es decir, portadores de un SAHS. Teniendo en cuenta la gravedad del IAH puede estimarse, de forma aproximada, que 1 de cada 5 adultos padece un SAHS leve y que 1 de cada 15 tiene, al menos, un SAHS de intensidad moderada<sup>(6)</sup>.

Factores como la raza deben modificar los porcentajes antes comentados. En este sentido existen estudios poblacionales que sugieren que la prevalencia del SAHS es tan alta o incluso más entre los afro-americanos que entre los caucasianos<sup>(7,8)</sup>, aunque en el estudio *Sleep Heart Health Study*<sup>(9)</sup> (estudio multicéntrico con más de 6.000 participantes) no se encontraron tales diferencias. En la mayoría de los trabajos basados en la población general, en los que se ha estimado la prevalencia específica ligada al sexo, se ha comunicado un mayor riesgo en los hombres, de 2 a 3 veces, que en las mujeres<sup>(10)</sup>, situación que no se reproduce en los estudios de base clínica. Poco se ha progresado en los motivos que condicionan esta diferencia y la mayoría de las hipótesis argumentan en relación con el papel de las hormonas sexuales. A pesar de ello se ha visto que la administración de estrógenos y de progesterona a hombres o a mujeres postmenopáusicas no reduce el IAH<sup>(11)</sup>. Aunque el sexo masculino es un factor de riesgo para el SAHS, la prevalencia de muchas enfermedades crónicas también es mayor en los hom-

bres que en las mujeres en la edad media y tardía de la vida. Las investigaciones existentes demuestran que, más allá de las diferencias hormonales, los fenotipos de ambos sexos, en los que se incluyen características físicas, exposiciones ocupacionales y ambientales, y el comportamiento con respecto a la salud, ponen al hombre en un mayor riesgo para desarrollar la enfermedad. Las claras diferencias existentes en la forma de la vía respiratoria superior, en la actividad del músculo geniogloso durante la vigilia, en la morfología craneofacial y en el patrón de depósito de la grasa pueden contribuir al mayor riesgo de padecer un SAHS de los varones<sup>(12)</sup>. Sin embargo, los estudios que han investigado estas diferencias no han sido concluyentes<sup>(13,14)</sup>. Tampoco se ha analizado la exposición a factores de riesgo exógenos potenciales, como la exposición ocupacional, la ingesta de alcohol o el tabaquismo, que pudieran explicar las diferencias en la prevalencia del SAHS hallada entre ambos sexos.

La prevalencia del SAHS también se incrementa con la edad<sup>(2-5)</sup>. En el primer estudio poblacional efectuado sobre este tema, Ancoli-Israel et al.<sup>(15)</sup> encontraron, en individuos con edades comprendidas entre los 65 y los 95 años, que la existencia de un IAH igual o mayor de 10 ocurría en el 70% de los hombres y en el 56% de las mujeres, aproximadamente tres veces más que la prevalencia del SAHS en la edad media de la vida. Del mismo modo, un estudio efectuado en 428 sujetos de la población general, con edades comprendidas entre los 71 y los 100 años, evidenció que un 89% de los hombres y un 79% de las mujeres tenía un IAH igual o mayor de 5, lo que indica que los IAH elevados son muy prevalentes en la población anciana y que la relación hombre/mujer se aproxima a 1:1 en este grupo de edad<sup>(16)</sup>. Por otro lado, existen datos que sugieren que la aparición de apneas o de hipopneas en esta época de la vida debe ser una condición distinta que aquella en la que aparecen en la edad adulta. Algunos estudios hablan de una pequeña o inexistente asocia-

ción entre el IAH con somnolencia diurna y la hipertensión arterial o la disminución de la función cognitiva<sup>(17,18)</sup>. Más aún, a pesar de la alta prevalencia de las apneas e hipopneas en las personas mayores de 65 años, la prevalencia del SAHS (definido como un IAH  $\geq 10$  con síntomas diurnos) es menor en estos individuos mayores de 65 años (1,7%) que en las personas de edades comprendidas entre los 45 y los 64 años (4,7%), aunque esta diferencia no es significativa<sup>(5)</sup>. Existen todavía muchos interrogantes acerca del significado de esta enfermedad en la población geriátrica, sobre la necesidad de su tratamiento y sobre su posible influencia en la morbi-mortalidad existente.

### **CALIDAD DE VIDA EN EL SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DURANTE EL SUEÑO**

En general, las mediciones sobre la calidad de vida en relación al SAHS se han evaluado por cuestionarios específicos o genéricos. Los más utilizados han sido el FOSQ (*Funcional outcomes of sleep questionnaire*), un cuestionario específico diseñado para medir el impacto sobre las actividades cotidianas de los trastornos que cursan con excesiva somnolencia diurna, y el SF-36, cuestionario genérico con 36 preguntas o *ítems*, que cubren ocho dimensiones del estado de salud y que puede discriminar entre individuos con y sin enfermedades crónicas.

Estudios poblacionales<sup>(2,9)</sup> han encontrado una asociación lineal entre la gravedad del IAH y la disminución de las ocho escalas que evalúa el SF-36. Sin embargo, para los *ítems* que evaluaban el dolor y los problemas emocionales las diferencias no fueron estadísticamente significativas en el estudio de la cohorte de Wisconsin<sup>(2)</sup>. Sólo la escala que valoraba la vitalidad evidenciaba diferencias significativas en el *Sleep Heart Health Study*<sup>(9)</sup>. En este último, el resto de las escalas sólo mostraban diferencias significativas cuando el IAH estaba muy elevado (IAH  $\geq 30$ ), es decir, en los casos de SAHS graves que llevaban parejo otros problemas de co-morbilidad que pueden contribuir a la disminución de la calidad de vida

de estos pacientes. Stepnowsky et al.<sup>(19)</sup> han realizado un estudio en 70 individuos de raza negra mayores de 65 años y han encontrado que los que tenían un IAH entre 1 y 15 tenían peor puntuación en los componentes físicos y en el estado general mental. Sin embargo, los resultados no empeoraban más cuando el IAH era mayor de 15.

En cuanto al tratamiento con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) en estos pacientes, los que presentaban peor puntuación y más deterioro en el SF-36 antes del tratamiento experimentaron una gran mejoría después del mismo<sup>(20)</sup>. Dicha mejoría se correlacionaba más con el grado de deterioro de la calidad de vida previo al tratamiento que con la gravedad del SAHS medido por el IAH. Otros estudios refieren resultados similares<sup>(21-23)</sup> y han encontrado una mejoría significativa en la somnolencia diurna y en otras mediciones de calidad de vida tras el tratamiento con CPAP. Esta mejoría también se correlaciona mejor con los síntomas existentes antes del tratamiento que con la gravedad del IAH. Resultados contrarios se han hallado en el estudio cooperativo español, en el que Barbé et al.<sup>(24)</sup> han evaluado el tratamiento con CPAP en enfermos con un IAH grave ( $> 30$ ), pero sin somnolencia diurna. Las mediciones de calidad de vida, somnolencia objetiva, función cognitiva y tensión arterial (TA) no se modificaron tras seis semanas de tratamiento con CPAP.

Directamente relacionada con la calidad de vida se encuentra la posible asociación entre los trastornos respiratorios durante el sueño y los déficit neurocognitivos. En el estudio poblacional de cohortes de Wisconsin<sup>(25)</sup> se puso de manifiesto una relación entre los trastornos respiratorios del sueño y la disminución de las capacidades neuropsicológicas. Este trabajo encontró una correlación negativa significativa entre el IAH y la capacidad psicomotora, independientemente de la edad, el sexo y el nivel educativo, pero que no dependía de los niveles de somnolencia subjetiva referidos por los sujetos estudiados.

**TABLA 1. Asociación entre el síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño y la hipertensión arterial en los grandes estudios poblacionales realizados**

<i>Wisconsin sleep study</i>			<i>Sleep heart health study</i>		
<i>Punto de corte del IAH</i>	<i>Prevalencia de la HTA (%)</i>	<i>Odds ratio (95% de IC)*</i>	<i>Punto de corte del IAH</i>	<i>Prevalencia de la HTA (%)</i>	<i>Odds ratio (95% de IC)*</i>
0	17	1	< 1,5	43	1
0,1 – 4,9	28	1,39 (1,04-1,84)	1,5 – 4,9	53	1,07 (0,91-1,26)
5 – 14,9	48	1,92 (1,09-3,39)	5 – 14,9	59	1,20 (1,01-1,42)
15	60	2,66 (1,13-6,25)	15 – 29,9	62	1,25 (1,00-1,56)
			30	67	1,37 (1,03-1,83)

\*Odds ratio ajustada para los principales factores de confusión (edad, sexo, obesidad, tabaquismo y alcoholismo).  
Abreviaturas: IAH índice de apnea-hipopnea; HTA hipertensión arterial; IC intervalo de confianza.

Además, los autores del estudio estimaron que un IAH de 15 es equivalente al efecto de 5 años más de edad sobre la función psicomotora. No obstante, no hallaron diferencias en las mediciones de la capacidad de memoria. Esta investigación, como consecuencia de su diseño, no pudo demostrar causalidad. Tampoco otros estudios experimentales<sup>(26)</sup>, que han tratado de evaluar la afectación de la función psicomotora antes y después del tratamiento con CPAP, han observado mejoras significativas al respecto.

**SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DURANTE EL SUEÑO Y RIESGO CARDIOVASCULAR**

Los efectos de los episodios agudos de apnea e hipopnea durante el sueño son de gran importancia. Aumenta, por ejemplo, la TA post-apnea hasta 30 mmHg o más en pacientes que durante el día son normotensos, lo que conduce a que la TA nocturna oscile en función de los eventos respiratorios. Los mecanismos patogénicos implicados en este fenómeno incluyen a la hipoxia intermitente y a la hiper-

capnia, a la elevación de la actividad simpática, que persiste durante el día, a las alteraciones en la función barorreceptora, al incremento de la presión negativa intratorácica, a la aparición de *arousals*, a trastornos en la reactividad vascular y a la disfunción endotelial. Los resultados de esta disfunción autonómica se han investigado en estudios realizados sobre grandes muestras de población, que han puesto en evidencia la asociación existente entre el IAH y la HTA<sup>(27-29)</sup>. Young et al.<sup>(27)</sup>, en una muestra de 1.060 trabajadores de edades comprendidas entre los 30 y los 60 años, demostraron que la prevalencia de la HTA se incrementaba en relación con la gravedad del IAH (Tabla 1). Esta relación se mantenía independientemente de factores de confusión, como la edad, el sexo o el índice de masa corporal (BMI). También Lavie et al.<sup>(28)</sup>, en una investigación llevada a cabo en 2.677 adultos con edades que oscilaron entre los 20 y los 85 años, observaron, como en el estudio anterior, que la TA y el número de pacientes con HTA aumentaba linealmente con la gravedad del IAH (medido mediante polisomnografía). En

el trabajo de Durán et al.<sup>(5)</sup>, realizado en 2.148 individuos entre 30 y 70 años, también se encontró una asociación entre el IAH y la HTA, con un riesgo relativo, ajustado para las diferentes variables de confusión, de 2,25.

En el mayor estudio poblacional efectuado hasta el momento, el *Sleep Heart Health Study*<sup>(29)</sup>, llevado a cabo sobre un total de 6.132 sujetos, se demostró un incremento de la *odds ratio* en relación con el aumento del IAH y de la TA, después de controlar, de igual modo, las posibles variables de confusión (Tabla 1). Por último, cabe mencionar el estudio de Bixler et al.<sup>(50)</sup>, realizado en 1.741 hombres y mujeres (cohorte de Pensilvania), en los que la asociación entre el IAH y la HTA era mayor en los jóvenes y en los individuos menos obesos que en los participantes de mayor edad y con más peso corporal. Resultados similares se encontraron tanto en la cohorte de Wisconsin<sup>(27)</sup>, en la que existía una mayor asociación entre el IAH y la HTA en las personas menos obesas, como en el *Sleep Heart Health Study*<sup>(29)</sup>, en el que se objetivó una fuerte relación en los participantes jóvenes. A pesar de que los resultados expuestos son similares, la demostración de causalidad entre el IAH y la HTA queda pendiente. En este sentido, el análisis prospectivo de la cohorte de Wisconsin<sup>(51)</sup> ha puesto de manifiesto, incluso, que elevaciones mínimas del IAH (entre 1 y 4) se asocian con un aumento de la *odds ratio* en el desarrollo de una HTA tras 4 años de seguimiento. Con incrementos del IAH más importantes se observaba una relación dosis-respuesta más intensa. Sin embargo, dicha tendencia alcanzaba una meseta al efectuar la correlación con los IAH muy graves. Estos datos sugieren una causalidad evidente entre el IAH y el aumento de la TA.

En cuanto al efecto de la utilización de la CPAP sobre la TA en los enfermos con un IAH elevado, dos estudios controlados y aleatorizados han evidenciado que el tratamiento con una CPAP mejora la TA en estos casos<sup>(52,53)</sup>. Sin embargo, existen numerosas controversias con los resultados encontrados en otros tra-

bajos. Por ejemplo, el efecto placebo sobre la TA al emplear una CPAP simulada (*sham-CPAP*)<sup>(54)</sup> o la ausencia de respuesta tras seis semanas de tratamiento con una CPAP, en comparación con los resultados hallados al usar dicha *sham-CPAP*<sup>(55)</sup>. El problema no es sólo metodológico, sino que surgen preguntas como: ¿cuál es el significado de un IAH elevado en relación al tiempo de evolución? o ¿el desarrollo de una hiperactividad simpática mantenida puede provocar alteraciones irreversibles que la CPAP ya no es capaz de modificar?

Por otro lado, y de especial relevancia para los próximos años, también son los estudios de biología molecular en el SAHS. Aunque en el momento actual se carece de conclusiones firmes, algunos trabajos<sup>(56)</sup> apuntan la posibilidad de que el SAHS puede mediar o contribuir, a través de sustancias proinflamatorias (interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa), a la aparición de la respuesta inflamatoria existente en la enfermedad cardiovascular, que favorece el desarrollo de la placa arterioesclerótica.

En resumen, un IAH elevado (incluso con incrementos leves) es un factor importante en la HTA, con independencia del sexo, el exceso de peso y otros potenciales factores de confusión. A pesar de los interrogantes que quedan por dilucidar y como consecuencia de la alta prevalencia de ambos trastornos (SAHS y HTA) en la población general, al menos una parte significativa de los pacientes hipertensos debe estar implicada en el aumento del IAH. Del mismo modo, si la existencia de un IAH elevado es causa de HTA, dicho IAH también actuaría de eslabón en el incremento de la morbimortalidad cardiovascular. Desde un punto de vista fisiopatológico, la aparición de eventos respiratorios durante el sueño condiciona un descenso del gasto cardíaco durante la apnea, una elevación de la frecuencia cardíaca al finalizar dicha apnea, que es secundaria a la estimulación de los quimiorreceptores por la hipoxia y la hipercapnia, y un aumento progresivo durante la apnea de la

actividad del sistema nervioso autónomo. Todos estos cambios, que acompañan al evento respiratorio, potencialmente pueden provocar una isquemia miocárdica, fundamentalmente en la fase del sueño con movimientos oculares rápidos (REM).

Esta hipótesis se ha valorado en diferentes trabajos, como el de Hung et al.<sup>(37)</sup>, en el que, tras llevar a cabo un estudio de casos y controles en 101 pacientes, menores de 66 años, supervivientes de un infarto agudo de miocardio (IAM), y en 53 varones controles de similar edad, sin evidencia de enfermedad isquémica cardíaca, se ha encontrado, tras ajustar para diferentes variables de confusión, que el IAH era un predictor independiente del IAM, con una *odds ratio* de 23,3, aunque el intervalo de confianza era muy amplio (al 95%: 4-140). A pesar de esta fuerte asociación entre el IAH y el IAM, hay que considerar que el IAH se midió tras el proceso isquémico, por lo que esta situación puede actuar como un factor de riesgo ante la aparición de eventos respiratorios durante el sueño (respiración periódica y apneas centrales). Además, el propio IAM debe afectar a la gravedad del IAH, que es secundaria a los cambios de la función cardíaca y al uso de medicación, entre otros.

Partinen et al.<sup>(38)</sup> realizaron un estudio de seguimiento en 198 pacientes con un SAHS, durante cinco años para valorar la mortalidad y durante 7 años para evaluar la morbilidad<sup>(39)</sup>. Del total de pacientes investigados, 127 enfermos recibieron un tratamiento conservador (pérdida de peso) y los 71 restantes se trataron con una traqueotomía. En los primeros, el riesgo de padecer un nuevo episodio de enfermedad cardiovascular estaba aumentado más de dos veces y cerca de 5 veces el riesgo de mortalidad relacionada con una enfermedad cerebro-cardiovascular. También en el *Sleep Heart Health Study*, Shahar et al.<sup>(40)</sup> encontraron una significativa asociación entre el incremento del IAH y la enfermedad cardiovascular, incluyendo la enfermedad coronaria, el IAM, la insuficiencia cardíaca congestiva y los accidentes cerebrovasculares,

después de ajustar para los posibles factores de confusión. El análisis comprendía también el ajuste para la HTA, lo que sugería que no era éste el único mecanismo por el que los enfermos con un IAH elevado tienen un riesgo más alto de padecer una enfermedad cardiovascular.

Todos estos estudios sugieren que el IAH se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. No obstante, otros autores, como Ancoli-Israel et al.<sup>(41)</sup>, en un trabajo efectuado en 426 personas de edad avanzada seguidas entre 8 y 10 años, encontraron que la aparición de un IAH grave (> 30), medido mediante poligrafía domiciliaria, era un dato indicador de una menor supervivencia. Sin embargo, cuando los resultados se ajustaban mediante un modelo de regresión múltiple, en el que se tenía en cuenta la edad, el sexo, el BMI y la historia de enfermedad cardiovascular, el IAH no era un indicador significativo de mortalidad. Algunos estudios<sup>(42,43)</sup> de seguimiento realizados en personas mayores tampoco han demostrado asociación alguna entre el IAH y el riesgo cardiovascular ajustado para la edad. Hay que tener en cuenta que estas últimas publicaciones, en las que no se detecta asociación entre el IAH y el riesgo cardiovascular, analizan a una población envejecida, con IAH elevados, quedando fuera del estudio lo que sucedería en los individuos más jóvenes, con IAH moderados. Algo similar apunta el trabajo de Lindberg et al.<sup>(44)</sup>, en el que tan sólo los varones menores de 60 años presentaban una asociación entre el IAH y la mortalidad.

Todos estos factores de riesgo, que comparten la cardiopatía isquémica y el SAHS (sexo masculino, obesidad, edad avanzada, etc.), se convierten en factores de confusión a la hora de demostrar su asociación, a lo que se añade la incógnita, ya comentada, de si la aparición de eventos respiratorios durante el sueño es una condición distinta, con una significación patológica diferente, en las diversas etapas de la vida. Por tanto, por el momento no puede afirmarse que el incremento del

riesgo cardiovascular sea un factor independiente relacionado con la elevación del IAH y sus efectos sobre la TA, ni que el tratamiento con CPAP pueda reducir este riesgo. Por otro lado, la existencia de un paciente con una HTA de difícil control o con problemas cardiovasculares debe poner al médico general sobre aviso ante la posibilidad de que exista, simultáneamente, un SAHS. En tal caso, debe derivarlo convenientemente, aunque todavía no existan certezas sobre si el tratamiento del SAHS *per se* es más efectivo que el farmacológico de la HTA o sobre si sirve para reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares en los pacientes afectados.

### **SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DURANTE EL SUEÑO Y ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR**

Diversos estudios han puesto de manifiesto una elevación del IAH en los pacientes con una enfermedad cerebrovascular<sup>(45-48)</sup>. Esta relación está sujeta a los mismos problemas citados anteriormente: alta prevalencia de ambos trastornos, factores de riesgo comunes y asociación entre la HTA y la enfermedad cardiovascular.

Los fenómenos fisiopatológicos implicados en la asociación referida incluyen las variaciones en la TA durante los episodios apneicos, que determinan una reducción de la perfusión cerebral, el aumento del fibrinógeno plasmático en los pacientes con trastornos respiratorios del sueño, con el consecuente incremento en la viscosidad de la sangre, la disminución de la reactividad vascular, secundaria a la hipercapnia, que desemboca en una mayor susceptibilidad a la isquemia cerebral, y diferentes cambios hemodinámicos, como la fluctuación del flujo sanguíneo cerebral durante y después de la apnea.

Recientes estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto una fuerte relación entre los trastornos respiratorios del sueño y los accidentes cerebrovasculares agudos. En el *Sleep Heart Health Study*, Shahar et al.<sup>(40)</sup> demostraron que esta asociación era más elevada que

la de los trastornos respiratorios del sueño y la enfermedad cardiovascular. Bassetti et al.<sup>(45,48)</sup> también han observado un alta frecuencia de trastornos respiratorios del sueño en los enfermos con una accidente isquémico transitorio, lo que sugería que la existencia de los eventos respiratorios era previa a la aparición del episodio cerebrovascular y no consecuencia de éste.

Parra et al.<sup>(49)</sup> han realizado una investigación prospectiva en 161 pacientes consecutivos admitidos en una unidad de accidentes cerebrovasculares agudos. Se efectuó una primera poligrafía cardiorrespiratoria en la fase aguda (48-72 horas) y otra, posteriormente, en la fase estable (a los 3 meses). Durante la fase aguda, un 71,4% de los pacientes tenía un IAH mayor de 10, un 28% tenía un IAH superior a 30 y un 26,1% presentaba una respiración de Cheyne-Stokes. En la fase estable se practicó una segunda poligrafía a 86 pacientes. En ella se objetivó una disminución del índice de apneas centrales, pero permaneciendo sin cambios el índice de apneas obstructivas. En el trabajo se encontró, por un lado, que los trastornos respiratorios del sueño tenían una prevalencia mayor de la esperada en los enfermos con un accidente isquémico transitorio o un ictus isquémico para una misma franja de edad. Los fenómenos obstructivos parecían ser una condición anterior a la enfermedad, ya que no se modificaron en las dos poligrafías realizadas, en contra de lo que ocurría con los eventos centrales y la respiración de Cheyne-Stokes. Estos últimos parecían ser consecuencia de la enfermedad aguda neurológica, puesto que disminuían significativamente en la fase estable de la misma. Los mismos autores<sup>(50)</sup> efectuaron un análisis de la mortalidad a los dos años. Utilizaron un modelo multivariado de Cox, que seleccionó cuatro variables independientes explicativas de la mortalidad: la edad, la afectación de la arteria cerebral media, la presencia de una cardiopatía isquémica y el IAH, con un *hazard ratio* de 1,05 para este último, lo que implica un incremento de la mortalidad del

5% por cada punto de aumento en el IAH, ajustando para las otras tres variables. Las tres primeras variables son factores pronósticos ya conocidos. Sin embargo, la identificación del IAH como un factor pronóstico independiente es inédito y aporta nuevos datos a favor de la relevancia del SAHS en las enfermedades cerebrovasculares.

En cuanto al tratamiento con CPAP en estos pacientes, no existen todavía estudios que demuestren sus beneficios, aunque se sabe que los niveles plasmáticos de fibrinógeno están elevados en los enfermos con un accidente cerebrovascular agudo y un SAHS<sup>(51)</sup>. Asimismo, el tratamiento con CPAP nasal disminuye los niveles de fibrinógeno y normaliza la reactividad vascular a la hiperpcapnia en los enfermos con un SAHS. Es difícil valorar la evolución de estos pacientes, en parte por los problemas derivados de la aceptación y cumplimiento del tratamiento y en parte también por los síntomas añadidos, que son secundarios al episodio ateroembólico y difíciles de separar del posible beneficio de la CPAP.

### SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DURANTE EL SUEÑO Y ACCIDENTES DE TRÁFICO

El impacto de la somnolencia, síntoma principal en los pacientes con un SAHS, en los accidentes de tráfico se ha demostrado en numerosos trabajos de diferente índole. Los primeros estudios publicados utilizaban simuladores de conducción<sup>(52,53)</sup>. Posteriormente se publicaron análisis retrospectivos<sup>(54,55)</sup>, en los que se comparaba la tasa de accidentes en los enfermos con un SAHS con grupos control o con la población general. Todos ellos concluyeron que los pacientes con un SAHS tienen una tasa dos o tres veces superior de accidentes de tráfico.

Más recientemente, el “Grupo cooperativo de investigación de Burgos y Santander” ha publicado en el *New England Journal of Medicine* el primer trabajo existente con un diseño epidemiológico de casos y controles<sup>(56)</sup>. Se investigaron 102 conductores accidentados y 152 controles seleccionados de forma aleato-

rizada y balanceados con los casos por edad y sexo. A todos los participantes en el estudio se les aplicaron cuestionarios sobre somnolencia, hábitos de sueño, horario laboral, consumo de alcohol y de medicamentos, existencia de enfermedades, así como signos y síntomas del SAHS. A todos se les practicó una poligrafía cardiorespiratoria nocturna domiciliaria y una polisomnografía convencional para confirmar el diagnóstico. Los pacientes con un IAH igual o mayor de 10 tenían un riesgo relativo (*odds ratio*) 6,3 veces superior de tener un accidente de tráfico. Esta relación permaneció significativa después de ajustar para posibles factores de confusión, tales como el consumo de alcohol, las alteraciones visuales, el BMI, los años conduciendo, la edad, la historia de accidentes de tráfico, el uso de medicamentos que produjeran somnolencia y los hábitos de sueño. Por otro lado, entre los individuos con un IAH de 10 o más el riesgo de un accidente fue más alto entre los sujetos que consumieron alcohol el día del accidente (Tabla 2).

Sin embargo, en este estudio y en otros<sup>(55,57)</sup> la asociación de los trastornos respiratorios del sueño con los accidentes de tráfico era independiente de la somnolencia diurna subjetiva. En este sentido, también Masa et al.<sup>(58)</sup> han efectuado una entrevista a 4.002 conductores seleccionados al azar y luego estudiaron a los que presentaban somnolencia crónica y a un grupo control balanceado por edad y sexo. Los conductores que padecían somnolencia crónica tenían una mayor prevalencia de accidentes que los individuos control, así como una mayor prevalencia de trastornos respiratorios del sueño, aunque la diferencia no era estadísticamente significativa si sólo se consideraba el IAH. Sin embargo, si se contabilizaba el total de eventos respiratorios, incluidas las limitaciones al flujo acompañadas de *arousals*, la diferencia sí era estadísticamente significativa, con un *odds ratio* de 8,5 si el total de eventos respiratorios era mayor de 15, aunque los intervalos de confianza fueron muy amplios (de 1,2 a 59).

Todo ello sugiere que otros factores, además de la somnolencia, están implicados en



**TABLA 2. Relación entre el síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño y los accidentes de tráfico en individuos bebedores y no bebedores el día del accidente**

	<i>Casos bebedores</i>	<i>Casos no bebedores</i>	<i>Controles</i>
IAH10	11	8	6
IAH < 10	24	49	146
OR	11,1	4	1
IC 95 %	3,8-32,9	1,3-12,0	

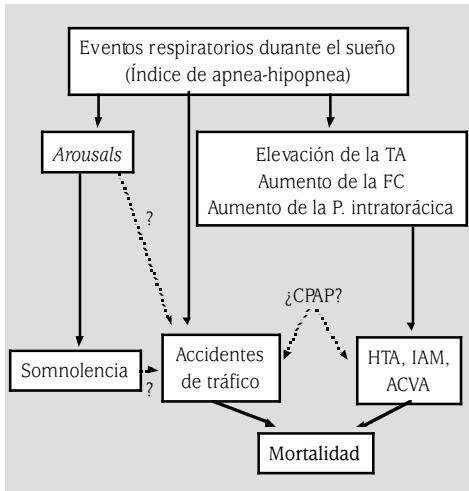
En las personas con una apnea del sueño el alcohol ejerce un importante efecto modificador, elevando de forma importante el riesgo de accidente. Abreviaturas: IAH índice de apnea-hipopnea; OR *odds ratio*; IC intervalo de confianza.

esta asociación, por lo que en los pacientes con profesiones de riesgo el inicio del tratamiento con CPAP no debe decidirse sólo en virtud de la clínica diurna. En este sentido, en diferentes trabajos se ha demostrado que el tratamiento con CPAP en estos casos disminuye el riesgo de accidentes de tráfico<sup>(59-62)</sup>. En el estudio de Englemann et al.<sup>(59)</sup> la tasa de accidentes previa al tratamiento se correlacionó con la somnolencia pre-CPAP y la gravedad del IAH. Cassel et al.<sup>(60)</sup> han señalado, en 59 pacientes con un SAHS, que después de un año de tratamiento con CPAP se produce una notable disminución de la frecuencia de accidentes de tráfico (0,8 accidentes/100.000 km sin tratar, frente a 0,15/100.000 km con CPAP;  $p < 0,01$ ). George et al.<sup>(61)</sup> evaluaron el efecto de la CPAP sobre los accidentes de tráfico en 210 pacientes con un SAHS, comparando los resultados con los hallados en un número igual de controles seleccionados aleatoriamente. Observaron que la tasa de accidentes en los pacientes que seguían un tratamiento con CPAP caía al nivel de los controles, mientras que en los pacientes no tratados la tasa de accidentes permanecía elevada. Por último, Findley et al.<sup>(62)</sup> estudiaron a un grupo de pacientes con un SAHS tratados con CPAP y lo compararon con un grupo de enfermos que no aceptó el tratamiento. Encontraron que la tasa de accidentes a los dos años se redujo

de forma importante, mientras que ésta no se modificó en los individuos que no aceptaron el tratamiento. En cuanto a la relación entre el SAHS y los accidentes laborales o domésticos, estos mismos autores publicaron un trabajo en el que observaron que en los pacientes con un SAHS la frecuencia de los accidentes de trabajo estaba aumentada, frente a lo que se detectó en un grupo control<sup>(63)</sup>.

#### SÍNDROME DE APNEAS-HIPOPNEAS DURANTE EL SUEÑO Y MORTALIDAD

Por lo visto hasta el momento parece razonable pensar que el SAHS, con todo el cortejo patológico que implica, está necesariamente asociado a una mayor mortalidad. He et al.<sup>(64)</sup>, en un diseño retrospectivo y que sólo valoraba el índice de apnea, compararon la mortalidad en 385 pacientes tratados con traqueotomía con la de enfermos que siguieron un tratamiento conservador. Encontraron que estos últimos tenían un riesgo significativamente mayor de fallecimiento que los pacientes traqueostomizados. También Partinen et al.<sup>(58)</sup> constataron, en un estudio de seguimiento de cinco años llevado a cabo en 198 pacientes con un SAHS, que estos enfermos presentaban cerca de cinco veces más riesgo de mortalidad, ligada al de padecer un trastorno cardiovascular. Dos estudios más, aunque con un escaso número de pacientes, han



**FIGURA 1.** Acontecimientos implicados en el síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño. Diferentes eslabones y fuerza de asociación entre los diversos acontecimientos que intervienen en el síndrome de apnea-hipopnea durante el sueño. Abreviaturas: HTA hipertensión arterial; IAM infarto agudo de miocardio; ACVA accidente cerebrovascular agudo; P presión; TA tensión arterial; FC frecuencia cardíaca; CPAP presión positiva continua en la vía aérea.

demostrado que la existencia de un SAHS no tratado conlleva un incremento del riesgo de mortalidad cardiovascular en comparación con el de los individuos con una enfermedad coronaria<sup>(65)</sup> y en relación con la aparición de un IAM o de una enfermedad cerebrovascular<sup>(66)</sup>.

En el otro lado se sitúa el estudio poblacional de Lindberg et al.<sup>(44)</sup>, efectuado sobre una amplia muestra de 3.100 varones, en el que se valoró al cabo de diez años la relación existente entre el ronquido, la hipersomnolia diurna y la mortalidad. Estos autores evidenciaron que tan sólo en el grupo de varones menores de 60 años existía una asociación entre el IAH y dicha mortalidad. En resumen, los datos disponibles objetivan una mayor mortalidad en los pacientes con un SAHS. Parece que esta relación es más clara en los individuos jóvenes y en los estudios de base clínica que en los enfermos mayores y en los estudios de base poblacional.

## CONCLUSIÓN

En los últimos años hemos podido establecer diferentes escenarios de trabajo que nos hemos atrevido a definir como niveles (Fig. 1). En un primer nivel, los datos observacionales, que muestran en la práctica clínica diaria la asociación del IAH con la fragmentación del sueño y los cambios hemodinámicos, fundamentalmente, el aumento de la frecuencia cardíaca, la elevación de la TA y los cambios de la presión intratorácica. En un segundo nivel hoy se tiene evidencia de la asociación epidemiológica del IAH con los accidentes de tráfico, la somnolencia y las alteraciones cardiovasculares (HTA, IAM y accidente cerebrovascular agudo). Finalmente, el tercer nivel que se plantea de cara al futuro es el de investigar la asociación de causalidad del IAH con todos los procesos anteriormente citados. Especialmente relevantes serán los estudios dirigidos a los siguientes aspectos: a) disponer de instrumentos de medida que aclaren el nexo de unión de circunstancias tan relevantes como el IAH y los accidentes de tráfico con la somnolencia; y b) valorar la eficacia de la CPAP y el papel que pueda ocupar en el control de las enfermedades vasculares y, por tanto, en la mortalidad.

Si estos aspectos son importantes no será menor el esfuerzo que habrá que realizar en el ámbito metodológico, en la propia definición de la enfermedad y en la unificación o delimitación de la variabilidad actual de las mediciones. De lo que sí está convencida la comunidad científica es de que, a pesar de estas limitaciones, los estudios efectuados han situado al SAHS en el problema de salud pública al que hoy nos enfrentamos, destacando la importancia de su reconocimiento y su tratamiento. Todo ello ha llevado a la necesidad de poner en práctica medidas sanitarias que vayan desde el correcto diagnóstico de la enfermedad (existe un gran grupo de personas que padece la enfermedad y que está sin diagnosticar), hasta la puesta en marcha de estrategias sanitarias que actúen sobre los conocidos factores de riesgo del SAHS (funda-

mentalmente la obesidad), pasando por la conveniencia de nuevas investigaciones que den más luz sobre la historia natural de la enfermedad, sus diferentes repercusiones patológicas, según la gravedad del cuadro clínico, y los diferentes requerimientos terapéuticos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Davies RJO, Stradling JR. The epidemiology of sleep apnoea. *Thorax* 1996; 51: S65-S70.
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-5.
- Bixler E, Vgontzas A, Ten Have T, Tein J, Vela-Bueno a, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 144-8.
- Bixler E, Vgontzas A, Ten Have T, Tein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 608-13.
- Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-base sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 685-9.
- Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea. A population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217-39.
- Ancoli-Israel S, Klauber M, Stepnowsky C, Estline E, Chinn A, Fell R. Sleep disordered breathing in African-American elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1946-9.
- Redline S. Epidemiology of sleep-disordered breathing. *Semin Respir Crit Care Med* 1998; 19: 113-22.
- Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 893-900.
- Strohl K, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 174-289.
- Shaver JL, Zenk SN. Sleep disturbance in menopause. *J Women Health Gend Based Med* 2000; 9: 109-18.
- Waldron I. What do we know about causes of sex differences in mortality? A review of the literature. En: Conrad P, Kern R, eds. *The sociology of health and illness: critical perspectives*. New York: St Martin's Press. 1994; 42-5.
- Schwab RJ. Sex differences and sleep apnea. *Thorax* 1999; 54: 284-5.
- Ware JC, McBrayer RH, Scott JA. Influence of sex and age on duration and frequency of sleep apnea events. *Sleep* 2000; 23: 165-70.
- Ancoli-Israel S, Kripke D, Klauber M, Masson W, Fell R, Kaplan O. Sleep disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991; 14: 486-95.
- Durán J, Esnaola S, Rubio R, De la Torre G, Sollés J, Goicolea A, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in the elderly. A population bases study in the general population aged 71-100. WFSRS World Conference Sleep Odyssey Punta del Este. Uruguay. 2001.
- Ancoli-Israel S, Coy T. Are breathing disturbance in elderly equivalent to sleep apnea syndrome? *Sleep* 1994; 17: 77-83.
- Young T. Sleep disordered breathing in older adults: is it a condition distinct from that in middle-age adults? *Sleep* 1996; 19: 529-30.
- Stepnowsky C, Johnson S, Dimsdale J, Ancoli-Israel S. Sleep apnea and health-related quality of life in African-American elderly. *Ann Behav Med* 2002; 22: 116-20.
- D'Ambrosio C, Bowman T, Mohsenin V. Quality of life in patients with obstructive sleep apnea: Effect of nasal continuous positive airway pressure. A prospective study. *Chest* 1999; 115: 123-3.
- Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ. Effect of CPAP therapy on daytime function in patients with mild sleep apnea hypopnea syndrome. *Thorax* 1997; 52: 114-9.
- Ballester E, Badia JR, Hernández L, Carrasco E, De Pablo J, Fornas C, et al. Evidence of the effectiveness of continuous positive airway pressure in the treatment of sleep apnea hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 118-22.
- Jenkinson C, Davies RJ, Mullins R, Stradling JR. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea: a randomised prospective parallel trial. *Lancet* 1999; 353: 2100-5.
- Barbé F, Mayoralas R, Durán J, Masa JF, Rubio R, Medinas M, et al. Treatment with conti-

- nuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness: a randomised, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1015-23.
25. Kim HC, Young T, Matthews CG, Weber SM, Woodard AR, Palta M. Sleep-disordered breathing and neuropsychological deficits. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1813-9.
  26. Montplaisir J, Bédard MA, Richer F, Rouleau I. Neurobehavioral manifestations in obstructive sleep apnea syndrome before and after treatment with continuous positive airway pressure. *Sleep* 1992; 15: S17-S19.
  27. Young T, Poppard P, Palta M, Kla KM, Finn L, Morgan B, et al. Population-bases study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1746-52.
  28. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *Br Med J* 2000; 320: 479-82.
  29. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000; 283: 1829-36.
  30. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Jave T, Leiby BE, Vela-Bueno A, et al. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2289-95.
  31. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-84.
  32. Faccenda JF, Mackay TW, Bonn NA, Douglas NJ. Randomised placebo-controlled trial of CPAP on blood pressure in the sleep apnea hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 344-8.
  33. Peppereil JCT, Ramdassingh Dow S, Crosswhite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic CPAP o obstructive sleep apnea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2002; 359: 204-10.
  34. Dimsdale JE, Loredo JS, Profant J. Effect of continuous positive airway pressure therapy for the sleep apnea hypopnea syndrome: effect in "non-dippers". *Sleep* 1996; 10: 378-81.
  35. Barbé F, Mayoralas LR, Curán J, Masa JF, Maimo A, Montserrat JM, et al. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 1015-23.
  36. Lofaso F, Goldenberg F, d'Ortho MP, Coste A, Harf A. Arterial blood pressure response to transient arousals from NREM sleep in nonapneic snores with sleep fragmentation. *Chest* 1998; 113: 985-91.
  37. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336: 261-4.
  38. Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients: mortality. *Chest* 1988; 94: 1200-4.
  39. Partinen M, Guilleminault C. Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year follow-up in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1990; 97: 27-32.
  40. Shahar E, Withney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FG, et al. Sleep disordered breathing and cardiovascular disease cross-sectional results of the Sleep Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 19-25.
  41. Ancoli-Israel S, Kripke K, Klauber M, Fell R, Stepnowsky C, Estline E, et al. Morbidity, mortality and sleep-disordered breathing in community dwelling elderly. *Sleep* 1996; 19: 277-82.
  42. Bliwise DL, Bliwise NG, Partinen M, Purseley AM, Dement WC. Sleep apnea and mortality in an aged cohort. *Am J Public Health* 1988; 78: 544-7.
  43. Mant A, King M, Saunders NA, Pond CD, Goode E, Hewitt H. Four-year follow-up of mortality and sleep-related respiratory disturbance in non-demented senior. *Sleep* 1995; 18: 433-8.
  44. Lindberg E, Christer J, Svardsudd K, Gislason T, Jerker H, Boman G. Increase mortality among sleepy snorers: a prospective population base study. *Thorax* 1998; 53: 631-7.
  45. Bassetti C, Aldrich MS, Chervin RD, Quint D. Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and stroke: a prospective study of 59 patients. *Neurology* 1996; 47: 1167-73.
  46. Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996; 27: 401-7.
  47. Good DC, Henkile JQ, GellerK, Welsh J, Verhulst S. Sleep disordered breathing and poor

- functional outcome after stroke. *Stroke* 1996; 27: 252-9.
48. Bassetti C, Aldrich M. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases. Final report on 128 patient. *Sleep* 1999; 22: 217-23.
  49. Parra O, Arboix A, Bechich S, García-Eroles D, Montserrat JM, López JA, et al. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 375-80.
  50. Parra O, Arboix A, Bechich S, García-Eroles D, Montserrat JM, Quintó L, et al. Influencia de los trastornos respiratorios del sueño sobre la supervivencia de pacientes con primer episodio de ictus o accidente isquémico transitorio. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 8-10.
  51. Wessendorf TE, Thilmann AF, Wang YM, Schreiber A, Konietzko N, Teschler H. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2039-42.
  52. Findley LJ, Fabrizio MJ, Knigh H, Norcross BB, Lafor AJ, Suratt PM. Driving simulator performance in patients and sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 529-30.
  53. Aldrich MS. Automobile accidents in patients with sleep disorder. *Sleep* 1989; 12: 487-94.
  54. Wu H, Frisca YG. Self-reported automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. *Neurology* 1996; 46: 1254-7.
  55. Barbé F, Pericas J, Muñoz A, Findley L, Anto JM, Agustí AGN. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 18-22.
  56. Terán Santos J, Jiménez Gómez A, Cordero Guevara J. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *N Engl J Med* 1999; 340: 847-51.
  57. Young TB, Blustein J, Finn L, Palta M. Sleep-disordered breathing and motor vehicle accidents in a population-bases sample of employed adults. *Sleep* 1997; 20: 608-13.
  58. Masa JF, Rubio M, Findley L. Habitually sleepy drivers have a high frequency of automobile crashes associated with respiratory disorders during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1407-12.
  59. Engleman HM, Asgar-Jirhandeh N, McLeod AL, Ramsay CF, Deary IJ, Douglas NJ. Self-reported use of CPAP and benefits of CPAP therapy. *Chest* 1996; 109: 1470-6.
  60. Cassel W, Ploch T, Becker C, Dugnus D, Peter JH, Von Wichert P. Risk of traffic accidents in patients in sleep disordered breathing: reduction with CPAP nasal. *Eur Respir J* 1996; 9: 2606-11.
  61. George C. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. *Thorax* 2001; 56: 508-12.
  62. Findley L, Smith C, Jopper J, Dineen M, Suratt PM. Treatment with nasal CPAP decreases automobile accidents in patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 857-9.
  63. Findley L. Subjects with sleep apnea report a higher rate of accidents at the work place than controls. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 350-3.
  64. He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth R. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 385 male patients. *Chest* 1988; 94: 9-14.
  65. Peker Y, Hedner J, Kraiczki H, Loth S. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 81-6.
  66. Mooe T, Franklin KA, Holmstrom K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1910-3.